

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 287**

21 Número de solicitud: 201690015

51 Int. Cl.:

**A61K 31/045** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**18.09.2014**

30 Prioridad:

**18.09.2013 US 61/879,281**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**20.09.2017**

71 Solicitantes:

**THE WERC SHOP, LLC (100.0%)**  
**2585 Nina Street**  
**91107 Pasadena US**

72 Inventor/es:

**ELZINGA, Sytze y**  
**RABER, Jeffrey C.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

54 Título: **Método para generar una opción de tratamiento con terpenos**

57 Resumen:

Método para generar una opción de tratamiento con terpenos.

La invención describe un método para generar electrónicamente opciones de tratamiento inhalables o ingeribles para un paciente, comprendiendo: obtener una base de datos de composiciones de terpeno, comprendiendo las composiciones de terpeno identidades y cantidades de compuestos de terpeno; observar la respuesta del paciente a una primera mezcla de terpenos, observar la respuesta del paciente a una segunda mezcla de terpenos, comparar las respuestas a las dos mezclas de terpeno; y determinar un régimen de tratamiento basándose en la comparación.

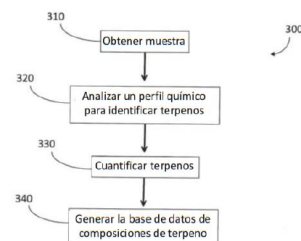


FIG. 3

## DESCRIPCIÓN

Método para generar una opción de tratamiento con terpenos

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos con número 61/879.281, presentada el 18 de septiembre de 2013, cuyo contenido se ha incorporado por referencia en su totalidad en el presente documento.

10 **Campo de la divulgación**

La presente divulgación se refiere a composiciones, y métodos relacionados, que comprenden mezclas definidas de terpenos que tienen una fragancia distintiva que imita la de productos vegetales no incinerados, compuestos intermedios, y restos relacionados.

15 **Antecedentes de la divulgación**

Los aceites aromáticos de naranjas y limones se han utilizado como aromatizantes en bebidas, helados, gelatinas, así como en perfumes y jabones. El clavo, que contiene aceites aromáticos, estimuló el establecimiento del comercio global entre Asia y Europa. El componente volátil principal del clavo, eugenol, se utiliza en perfumes, helados, productos horneados, y dulces. La menta piperita, que también contiene aceites aromáticos, se utiliza en la fabricación de chicles, golosinas, y dentífricos.

20 Las composiciones aromáticas de los aceites en los productos de consumo anteriormente mencionados son, en gran medida, terpenos. Los terpenos también se conocen como terpenoides. En cítricos, los principales compuestos aromáticos son limoneno y 1,8-cineol (también denominado eucaliptol), que son ambos terpenos. Los compuestos aromáticos del aceite de clavo incluyen eugenol y beta-cariofileno, que son terpenos. Los compuestos aromáticos de la menta piperita incluyen limoneno, mentona, y mentol, que son todos terpenos. Los terpenos principales del olíbano son E-beta-ocimeno y limoneno (Al-Harrasi y Al-Saidi (2008) *Molecules*. 13:21 81-2189). La mirra contiene los terpenos lindresteno y furanoeudesma-1,3-dieno, que representan el olor de la mirra sin procesar (Hanus et al (2005) *Biomed. Papers*. 149:3-28).

30 El descubridor de la química de los terpenos es Otto Wallach, quien recibió el premio Nobel en 1910 (Christmann (2010) *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 49:9580-9586). Los terpenos se clasifican como "productos naturales". Se biosintetizan a partir de unidades de isopreno, que se pueden unir para formar cadenas lineales o anillos. De longitud creciente, los terpenos incluyen hemiterpenos (unidad de isoprenoide simple), monoterpenos (dos unidades), sesquiterpenos (tres unidades), diterpenos (cuatro unidades), sesterterpenos (cinco unidades), triterpenos (seis unidades), y así sucesivamente. Los terpenos no aromáticos incluyen la vitamina A, vitamina K, y los taxanos. Los taxanos (diterpenos), tales como paclitaxel, son conocidos por su uso en el tratamiento del cáncer (Heinig y Jennewein (2009) *African J. Biotech.* 8:1370-1385).

Algunos ejemplos de los terpenos, y su clasificación, son los siguientes:

40 **Hemiterpenos:** Los ejemplos de hemiterpenos, que no tienen por qué tener olor, son 2-metil-1,3-butadieno, hemialbósido, e himenósido;

45 **Monoterpenos:** pineno; alfa-pineno, beta-pineno, cis-pinano, trans-pinano, cis-pinanol, trans-pinanol (Erman y Kane (2008) *Chem. Biodivers.* 5:910-919), limoneno; linalool; mirceno; eucaliptol; alfa-felandreno; beta-felandreno; alfa-ocimeno; beta-ocimeno, cis-ocimeno, ocimeno, delta-3-careno; fencol; sabineno, borneol, isoborneol, canfeno, alcanfor, felandreno, alfa-felandreno, alfa-terpineno, geraniol, linalool, nerol, mentol, mirceno, terpinoleno, alfa-terpinoleno, beta-terpinoleno, gamma-terpinoleno, delta-terpinoleno, alfa-terpineol, trans-2-pinanol,

50 **Sesquiterpenos:** cariofileno; beta-cariofileno, óxido de cariofileno, humuleno, alfa-humuleno, alfa-bisaboleno; beta-bisaboleno; santalol; selineno; nerolidol, bisabolol; alfa-cedreno, beta-cedreno, beta-eudesmol, eudesm-7(11)-en-4-ol, selina-3,7(11)-dieno, guaiol, valenceno, alfa-guaieno, beta-guaieno, delta-guaieno, guaieno, farneseno, alfa-farneseno, beta-farneseno, elemeno, alfa-elemeno, beta-elemeno, gamma-elemeno, delta-elemeno, germacreno, germacreno A, germacreno B, germacreno C, germacreno D, germacreno E.

55 **Diterpenos:** oridonina,

**Triterpenos:** ácido ursólico; ácido oleanólico;

60 **"1,5 eno":** guaia-1(10),11-dieno que se puede caracterizar como un 1,5 eno. Guaia-1(10),11-dieno está a medio camino entre un monoterpeno y un diterpeno, en lo que respecta al número de unidades isoprenoides presentes. Monoterpeno es  $C_{10}H_{16}$ , y diterpeno es  $C_{20}H_{32}$ . Guaia-1(10), 11-dieno es  $C_{15}H_{24}$ . Isopreno es  $C_5H_8$  (dobles enlaces).

La presente divulgación proporciona formulaciones que incluyen uno o más de dichos terpenos. En realizaciones de exclusión, la presente divulgación también puede excluir uno o más de cualquier terpeno que se describa en el presente documento, y/o los materiales vegetales relacionados, dependiendo de las aplicaciones previstas, entre otros.

La presente divulgación proporciona composiciones, que comprenden combinaciones novedosas

de terpenos que imitan la fragancia del material vegetal procesado o seco. También se proporcionan combinaciones novedosas de terpenos que imitan una respuesta emocional documentada activada por el material vegetal procesado o seco, o proporciona cualquier número de beneficios útiles, reales o percibidos.

5

### **Sumario de la divulgación**

La presente divulgación proporciona una composición que contiene una combinación de terpenos seleccionados. La composición tiene una fragancia que imita la de un producto vegetal no incinerado, como se puede determinar, por ejemplo, mediante un panel de olor con seres humanos o mediante una nariz sintética. Los probadores humanos describen que las realizaciones de la invención tienen olores memorables, distintivos y generalmente agradables. Una realización de la composición se describe por tener olores cítricos dulces, así como sobretonos a madera o tierra. La realización tiene una fragancia que también se puede describir por tener un aroma ligeramente floral, afrutado, de flores, a limón, o similares.

10

La invención proporciona composiciones que comprenden formulaciones de terpenos. Las formulaciones de terpenos pueden comprender uno o más seleccionados de una lista que comprende alfa-bisabolol, borneol, canfeno, alcanfor, beta-cariofileno, delta-3-careno, óxido de cariofileno, alfa-cedreano, beta-eudesmol, fencol, geraniol, guaiol, alfa-humuleno, isoborneol, limoneno, linalool, mentol, mirceno, nerol, cis-ocimeno, trans-ocimeno, alfa-felandreno, alfa-pineno, beta-pineno, sabineno, alfa-terpineno, alfa-terpineol, terpinoleno, alfa-guaieno, elemeno, farneseno, germacreno B, guaia-1(10), 11-dieno, trans-2-pinanol, Selina-3,7(11)-dieno, eudesm-7(11)-en-4-ol y valenceno. En realizaciones, la formulación de terpeno tiene una fragancia detectable. Las diferentes formulaciones de terpeno se describen con más detalle a continuación.

15

20

En una realización, la invención comprende una composición preparada de terpenos que comprenden beta-cariofileno, limoneno, y mirceno, en la que la composición tiene una fragancia detectable. La fragancia se puede detectar, por ejemplo, mediante un sistema olfativo humano o una nariz sintética.

25

También se proporciona la composición anterior que comprende además uno o más seleccionados de una lista que comprende alfa-bisabolol, borneol, canfeno, alcanfor, delta-3-careno, óxido de cariofileno, alfa-cedreano, beta-eudesmol, fencol, geraniol, guaiol, alfa-humuleno, isoborneol, linalool, mentol, nerol, cis-ocimeno, trans-ocimeno, alfa-felandreno, alfa-pineno, beta-pineno, sabineno, alfa-terpineno, alfa-terpineol, terpinoleno, alfa-guaieno, elemeno, farneseno, germacreno B, guaia-1(10), 11-dieno, trans-2-pinanol, Selina-3,7(11)-dieno, eudesm-7(11)-en-4-ol y valenceno.

30

También se proporciona una composición que comprende beta-cariofileno, limoneno, mirceno, alfa-pineno, y linalool, en la que los terpenos están presentes en porcentajes en peso (% en peso) aproximadamente iguales.

35

En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende beta-cariofileno a aproximadamente un 10-30 % en peso, limoneno a aproximadamente un 5-45 % en peso, y mirceno a aproximadamente un 5-30 % en peso; y en la que la suma de todos los terpenos de la composición es un 100 % en peso.

40

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende una formulación de terpeno, en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, y al menos otro terpeno más, en la que la composición no incluye 3,3'-dihidroxi-5,4'-dimetoxibencilo, en la que la formulación de terpeno es la única fuente de terpenos de la composición, y en el que el beta-cariofileno, limoneno, y mirceno comprenden conjuntamente al menos un 25 % (peso/vol.) de la formulación de terpeno, o al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, de la composición de terpenos.

45

También se proporciona una composición preparada de terpenos que comprende mirceno y alfa-pineno, en la que la composición tiene una fragancia detectable. También se proporciona la composición anterior que comprende además uno o más seleccionados de una lista que comprende alfa-bisabolol, borneol, canfeno, alcanfor, beta-cariofileno, delta-3-careno, óxido de cariofileno, alfa-cedreano, beta-eudesmol, fencol, geraniol, guaiol, alfa-humuleno, isoborneol, limoneno, linalool, mentol, nerol, cis-ocimeno, trans-ocimeno, alfa-felandreno, beta-pineno, sabineno, alfa-terpineno, alfa-terpineol, terpinoleno, alfa-guaieno, elemeno, farneseno, germacreno B, guaia-1(10), 11-dieno, trans-2-pinanol, Selina-3,7(11)-dieno, eudesm-7(11)-en-4-ol y valenceno.

50

55

En una realización, la invención proporciona una composición en la que el mirceno está presente aproximadamente en un 20-95 % en peso; y el alfa-pineno está presente aproximadamente en un 5-35 % en peso; y en la que la suma de todos los terpenos de la composición es un 100 % en peso.

60

En otra realización, la composición comprende un modificador. El modificador (descrito más detalladamente a continuación) puede comprender un tiol, un éster, una cetona, un aldehído, un cannabinoide, otro compuesto, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización de exclusión, la invención proporciona cualquiera de las composiciones anteriores, en la que la composición no incluye 3,3'-dihidroxi-5,4'-dimetoxibencilo. En otra realización de

exclusión, la invención proporciona cualquiera de las composiciones anteriores, en la que la composición no incluye celulosa. En otra realización de exclusión, la invención proporciona cualquiera de las composiciones anteriores, en la que la composición no incluye clorofila.

5 También se proporciona cualquiera de las composiciones anteriores, en la que cada terpeno bien se ha purificado a partir de una fuente natural, o es sintético.

También se proporciona una composición en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, alfa-pineno, y linalool. También se proporciona la composición anterior, en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, beta-pineno, y linalool. También se proporciona la composición anterior, en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, y terpinoleno. También se proporciona la composición anterior, en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, terpinoleno, y beta-pineno.

10 En las realizaciones de dispositivo, lo que se proporciona es un dispositivo que comprende una de las composiciones anteriormente descritas. En otras realizaciones de dispositivo, lo que se proporciona es el dispositivo anterior que es una vela de cera, un recipiente o envoltorio que comprende un jabón, un recipiente que comprende un perfume, un recipiente que comprende una crema cosmética, un cigarrillo electrónico, un dispositivo para rascar y olfatear, una sustancia comestible, una tintura, o un recipiente que contiene una composición presurizada que está configurada para su dispersión mediante aerosol.

15 En una realización del método, lo que se proporciona es un método para aplicar una fragancia, comprendiendo el método proporcionar una composición de terpenos, poner en contacto una cantidad olfativamente detectable de la composición con la atmósfera, y hacer que el sistema olfativo humano o una nariz electrónica detecte la presencia de la composición en la atmósfera. El método puede comprender además poner en contacto la cantidad olfativamente detectable de composición con una sustancia transportadora, que puede incluir un perfume, incienso, producto cosmético, hidratante, emoliente, producto de aseo personal, sustancia comestible, sustancia inhalable, líquido para cigarrillo electrónico, vela, un aerosolizador o un ambientador de aceite, tal como un PlugIn® comercialmente disponible de Glade® (Racine, WI).

20 En una realización del método, lo que se proporciona es un método para utilizar una de las composiciones anteriores, que comprende la etapa de poner en contacto la composición con la atmósfera, la etapa de permitir que una cantidad detectable se vaporice y migre hacia la atmósfera, y la etapa de inhalación por un sujeto humano de al menos una parte de la cantidad detectable, en la que la cantidad detectable se puede detectar mediante uno o ambos de un sistema olfativo o mediante una nariz electrónica.

25 En otras realizaciones, lo que se proporciona es un equipo para dispensar al menos una composición aromática basada en terpenos de acuerdo con cualquier reivindicación, y la memoria descriptiva, incluyendo dicha composición aromática basada en terpenos dispuesta o adecuada para la colocación en su interior. En una realización de proceso, lo que se proporciona es un proceso para transmitir cualquier composición aromática basada en terpenos en su totalidad, o en una parte, a un perfume, material aromático, incienso, producto cosmético o de higiene personal, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones, y la especificación anterior. En una realización de sistema, lo que se proporciona es un sistema para repeler o atraer organismos sensibles al olfato según las reivindicaciones, y la especificación anterior. En otra realización de sistema, lo que se proporciona es un sistema para resolver el enmascaramiento de olores, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones, o las descripciones del presente documento comprendido por al menos una versión preparada de una composición basada en terpenos. En los productos de las realizaciones de producto, lo que se proporciona son productos realizados por los procesos de cualquiera de las reivindicaciones del presente documento. Además, lo que se proporciona es un producto, de acuerdo con, y en la memoria descriptiva del presente documento, para tratar los mamíferos que lo necesitan.

30 Lo que se proporciona es una composición que comprende una formulación de terpeno, en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, y al menos otro terpeno más que no sea alfa-pineno, en la que la composición no incluye 3,3'-dihidroxi-5,4'-dimetoxibencilo, y en la que la formulación de terpeno es la única fuente de terpenos de la composición.

35 También se proporciona la composición anterior, en la que cada uno de los terpenos bien se ha purificado a partir de una fuente natural o es sintético. También se proporciona la composición anterior, en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, beta-pineno, y linalool.

40 También se proporciona la composición anterior, en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, y terpinoleno. También se proporciona la composición anterior, en la que la formulación de terpeno consiste de beta-cariofileno, limoneno, mirceno, terpinoleno, y beta-pineno.

45 En otra realización adicional, lo que está abarcado es una composición que comprende una formulación de terpeno, en la que la formulación de terpeno consiste de mirceno, alfa-pineno, y al menos otro terpeno más que no sea limoneno, en la que la composición no incluye limoneno, y en la que la formulación de terpeno es la única fuente de terpenos de la composición.

50 En otra realización adicional, lo que está abarcado es una composición que comprende una formulación de terpeno, en la que la formulación de terpeno consiste de mirceno, alfa-pineno, y al menos otro terpeno más que no sea limoneno, en la que la composición no incluye 3,3'-dihidroxi-5,4'-

dimetoxibencilo, y en la que la formulación de terpeno es la única fuente de terpenos de la composición.

En otro aspecto, lo que se proporciona es la composición anterior, en la que la formulación de terpeno consiste de mirceno, alfa-pineno, y: (i) beta-pineno, (ii) beta-carofileno, o (iii) beta-pineno y beta-carofileno.

5 En las realizaciones de dispositivo, lo que se proporciona para cada una de las composiciones anteriormente descritas, es decir, se proporciona independientemente para todas y cada una de las composiciones anteriores, es un dispositivo que comprende la composición. El dispositivo puede ser un soporte, un vial, un frasco, un bote, un envoltorio de papel, un envoltorio de lámina metálica, un envoltorio de plástico, y así sucesivamente. El dispositivo puede ser una vela de cera, un recipiente o envoltorio que  
10 comprende un jabón, un recipiente que comprende un perfume, un recipiente que comprende una crema cosmética, un cigarrillo electrónico, un dispositivo para rascar y olfatear, una sustancia comestible, una tintura, o un recipiente que contiene una composición presurizada que está configurada para su dispersión mediante aerosol.

15 También se proporciona un proceso para generar una biblioteca de composiciones de terpeno preparadas, comprendiendo el proceso: obtener una muestra; analizar el perfil químico de la muestra para identificar los terpenos de la muestra; cuantificar los terpenos identificados; y preparar una mezcla de terpenos basada en dichas cantidades. La muestra puede proceder de cualquier planta u otro producto natural, incluyendo Cannabis sativa, Humulus lupulus, u otras plantas. La etapa de análisis puede comprender separar sustancias de una mezcla, análisis genético, análisis quimiotaconómico, extracción  
20 de compuestos, cromatografía de gases con detección mediante ionización de llama, identificación de fórmula química, cromatografía, o cualquier otra técnica analítica química conocida en la técnica. Los terpenos identificados pueden ser cualquiera de los relacionados en la presente solicitud o cualquier otro terpeno. Los terpenos se pueden cuantificar en función de su fracción másica, porcentaje en peso, fracción de moles, porcentaje en volumen, o similares. La mezcla preparada puede comprender todos los terpenos naturales, todos los terpenos sintéticos, o una de sus combinaciones.

25 También se proporciona una base de datos o biblioteca de composiciones de terpeno producidos mediante el proceso anterior.

También se proporciona un sistema para tratar un paciente que implica la administración de varias mezclas de terpeno al paciente, comparar las respuestas del paciente, y determinar un régimen de tratamiento basándose en la comparación. El sistema puede implicar también enviar y recibir electrónicamente una combinación de terpeno e información sobre la dosificación. También se  
30 proporciona el sistema anterior, en el que las respuestas del paciente se transmiten a un centro de diagnóstico médico a través de una red electrónica y el régimen de tratamiento se transmite al paciente desde el centro de diagnóstico médico mediante la red electrónica. El sistema implica el envío y la recepción electrónica de una combinación de terpeno e información sobre la dosificación, y diseñar un régimen de tratamiento que comprenda las instrucciones de dosificación y formulación. La invención se puede usar junto con un sistema de diagnóstico remoto, tal como se describe en la patente de Estados Unidos 6.598.084, incorporada por referencia en su totalidad al presente documento.

35 La divulgación proporciona además un producto del proceso, concretamente una mezcla de terpenos preparada mediante un proceso que implica medir los niveles de cannabinoide antes y después de la administración de determinadas fórmulas de terpenos, para descubrir la fórmula y dosificación óptimas para un individuo. La mezcla de terpenos seleccionada se puede refinar y ajustar adicionalmente para un paciente individual mediante el ajuste del nivel de activación de cannabinoides totales mediante la administración de dosis suplementarias de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), u otros fitocannabinoides. Las dosis pueden ser ingeribles, inhalables, o similares. Los fitocannabinoides pueden comprender cualquier cantidad comprendida entre 0 y 99 % de la formulación total.

40 La divulgación proporciona además un sistema para medir el efecto de los terpenos sobre la captación de THC en la sangre, mediante la medida de la captación de THC en presencia de terpenos, comparada con en ausencia de terpenos.

45 La presente divulgación abarca todas las combinaciones posibles de las realizaciones anteriores, y abarca todas las posibles divulgaciones de cada reivindicación independiente con sus reivindicaciones dependientes. Por ejemplo, lo que se abarca es una invención que es la combinación de: Reivindicación 1 + Reivindicación 2; o la combinación de: Reivindicación 1 + Reivindicación 2 + Reivindicación 3; o la combinación de la Reivindicación 1 + Reivindicación 3 + Reivindicación 4; o la combinación de la Reivindicación 1 + Reivindicación 2 + Reivindicación 3 + Reivindicación 4; y similares.

50 Tal como se usa en el presente documento, incluyendo en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de palabras tales como "un", "uno", y "el" incluyen sus correspondientes referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia en la misma medida que si cada publicación individual, patente, y solicitud de patente publicada, así como las figuras y dibujos de dichas publicaciones, y documentos de  
55 patente, se hubieran indicado de forma específica e individual para su incorporación por referencia.

60 Las expresiones "adaptado a", "configurado para", y "capaz de", significan lo mismo. Cuando más de una de dichas expresiones se utilizan en un conjunto de reivindicaciones, es el caso en el que todas y cada una de dichas expresiones, en caso de aparecer, significa, "capaz de".

**Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 muestra un sistema para determinar un régimen de tratamiento basado en los métodos descritos en el presente documento.

5 La Fig. 2 muestra un proceso para preparar una mezcla de terpenos.

La Fig. 3 muestra un método para generar una biblioteca de composiciones de terpeno preparadas.

10 La Fig. 4 muestra el resultado de un análisis cromatográfico de una mezcla típica o cepa vegetal por su contenido en terpenos, de acuerdo con la presente invención.

**Descripción detallada de la divulgación****Definiciones y métodos**

15 Un "agonista" es un compuesto que estimula un aumento en una actividad bioquímica o fisiológica. La actividad puede ser la velocidad de transporte de iones por un canal iónico, la velocidad de transmisión de la señal por un receptor tal como un receptor unido a la proteína G, la velocidad de secreción de una sustancia desde una célula, actividad enzimática, expresión genética, y así sucesivamente.

20 Un "antagonista" es un compuesto que reduce o inhibe una actividad bioquímica o fisiológica. Para que un compuesto sea un antagonista, no es necesario que exista ningún agonista conocido, y no es necesario que el antagonista actúe reduciendo la actividad de un agonista correspondiente.

25 Los receptores cannabinoides incluyen los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> son miembros de la familia del receptor acoplado a la proteína G. Los ligandos de CB<sub>1</sub> incluyen delta<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol (delta<sup>9</sup>-THC), así como un ligando endógeno, N-araquidonil etanolamida (AEA; anandamida). Además de CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, los cannabinoides se pueden unir a "receptores" tales como varios canales iónicos, tales como los receptores vainilloides (TRPV), y a receptores nucleares, tales como el receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR) (Console-Bram et al (2012) Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 38:4-15). Las propiedades bioquímicas de los terpenos, incluyendo la unión al receptor, se pueden evaluar usando terpenos marcados y ligandos marcados, donde un terpeno afecta las propiedades de unión del ligando marcado. Los marcadores útiles incluyen <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>14</sup>C, <sup>3</sup>H, <sup>125</sup>I, isótopos estables, etiquetas de epítipo, colorantes fluorescentes, reactivos con densidad electrónica, sustratos, o enzimas, por ejemplo, tal como se usa en los enzimoanálisis, o péptidos de unión a fluoróforos (fluorettes) (véase, por ejemplo, Rozinov y Nolan (1998) Chem. Biol. 5:713-728). Se han descrito terpenos en el cannabis (véase, por ejemplo, Flores-Sanchez y Verpoorte (2008) Secondary metabolism in cannabis in Phytochem. Rev. DOI 10.1007/s11101-008-9094-4).

35 "Sinergia" se refiere al fenómeno en el que un primer compuesto estimula un primer nivel de una actividad concreta, donde un segundo compuesto estimula un segundo nivel de la misma actividad concreta, y donde la presencia de ambos compuestos da como resultado un tercer nivel de la misma actividad concreta, donde el tercer nivel es mayor que la suma aditiva del primer nivel y el segundo nivel. La sinergia puede suceder cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se utilizan a la vez, o donde el primer compuesto y el segundo compuesto se utilizan secuencialmente.

40 "Compuesto de entorno" es un compuesto que aumenta los efectos de uno o más ligandos naturales que se unen a uno o más receptores, pero que tiene poca o ninguna afinidad por el receptor. En una realización preferida, pero no limitante, un compuesto de entorno aumenta los efectos de un ligando natural que se une a uno o más receptores cannabinoides, pero que tiene poca o ninguna afinidad por el receptor cannabinoide.

45 Están disponibles proveedores de terpenos que sean puros y homogéneos, laboratorios que sintetizan terpenos por contrato, y los laboratorios que purifican terpenos por contrato a partir de productos naturales, por ejemplo, aceites esenciales, (véase, por ejemplo, Sigma-Aldrich, San Luis, MO; TCI America, Portland, Oregon; Arizona Chemical, Jacksonville, Florida). Sin que implique limitación alguna, el término "puro" se puede referir a un terpeno que sea más de un 95 % puro, más de un 98 % puro, más de un 99 % puro, más de un 99,5 % puro, más de un 99,9 % puro, más de un 99,99 % puro, y similares. En general, el término "puro" no tiene en cuenta ningún disolvente que se pueda utilizar para disolver el terpeno, tal como un disolvente que sea etanol, acetona, tetrahidrofurano, y así sucesivamente. En otras palabras, a no ser que se indique otra cosa, tanto de forma explícita o por el contexto, cualquier disolvente que esté presente no es relevante para la caracterización de un terpeno dado como puro y homogéneo.

**Ensayos bioquímicos para compuestos de entorno**

60 La capacidad de un compuesto, tal como un terpeno, para servir como agonista, antagonista, para crear sinergia con otro compuesto, o para actuar como un compuesto de entorno, se puede evaluar mediante numerosos métodos de ensayo. Se han descrito métodos para determinar la unión a células o partículas subcelulares que expresan un receptor cannabinoide (Leggett et al (2004) Br. J. Pharmacol. 141:253-262). Leggett et al, supra, determinaron que una amida de ácido graso (oleamida) puede activar el receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>.

**Panel sensorial humano para olores; correlación entre olores y la cuantificación química de compuestos olorosos**

5 Como mínimo, están disponibles los siguientes métodos para su uso en la presente divulgación.  
 10 Los paneles humanos se entrenaron para evaluar olores, de tal forma que los olores tuvieran nombres, verde hierba, especia verde, dulce, especiado, picante, espeso, delicado, metálico, fruta fragante, a cartón, y complejo (Kurobayashi et al (2006) Biosci. Biotechnol. Biochem. 70:958-965). El estudio de Kurobayashi et al, más arriba, incluyó la detección del olor de terpenos, por ejemplo, mirceno. Los paneles humanos se entrenaron para evaluar en nivel de los odorantes, incluyendo terpenos (linalool; L-carvona) en una escala de cero (extremadamente suave) a diez (extremadamente intenso). Los odorantes se administraron a los sujetos humanos usando una corriente de aire. Los sujetos recibieron los odorantes, y proporcionaron respuestas subjetivas acerca de la intensidad del olor, también proporcionaron respuestas objetivas usando electroolfactogramas (EOG). El ensayo mediante EOG implicó la colocación de electrodos en el puente contralateral de la nariz, lóbulo de la oreja, y mastoides.

15 Se sometieron a ensayo una variedad de parámetros fisiológicos en los estudios de respuesta a los terpenos de los sujetos, por ejemplo, linalolol. Estos parámetros incluyen la saturación de oxígeno en sangre, frecuencia de pulso, frecuencia respiratoria, parpadeo, conductancia de la piel, temperatura de la piel, y electromiograma de la superficie (Heuberger et al (2004) Neuropsychopharmacology. 29:1925-1932). También se sometieron a ensayo varios parámetros subjetivos, en los estudios de respuesta a los terpenos de los sujetos, incluyendo la atención, ánimo, alegría, relajación subjetiva, vigor, calma, alerta (véase, por ejemplo, Heuberger et al (2004) Neuropsychopharmacology. 29:1925-1932; Diego et al (1998) Int. J. Neurosci. 96:217-224; Knasko (1992) Chem. Senses. 17:27-35). El grupo de Sugawara (Sugawara et al (1998) J. Home Econ. Jpn. 49:1281 - 1290; Sugawara et al (2013) Molecules. 18:3312-3338; Satoh y Sugawara (2003) Analytical Sciences. 19:139-146), utilizaron ensayos sensoriales para evaluar las respuestas objetivas a una variedad de aceites que contienen terpenos. Los aceites que contienen terpenos se sometieron a ensayo para determinar impresiones subjetivas, es decir, fresco-rancio, relajante-activante, ligero-pesado, simple-rico, natural-no natural, elegante-no refinado, suave-fuerte, agradable-desagradable, caliente-frío, cómodo-incómodo, silvestre-no silvestre, floral-a pimienta, vivaz-aburrido. El grupo de Sugawara también proporcionó métodos para el análisis estadístico de los datos de las respuestas subjetivas, por ejemplo, el cálculo del valor p. Estos investigadores también adquirieron datos encefalográficos. El odorante se administró mediante un frasco inhalador de 300 ml, donde de 0,02 a 0,2 ml de odorante se aplicó a una tira de papel de filtro situada en la parte inferior del frasco.

30 Moss et al (2008) Intern. J. Neuroscience. 118:59-77, describen ensayos para evaluar varias respuestas psicológicas a aromas tales como olor a menta piperita. Los ensayos incluyeron los de alerta, calma, satisfacción, recuerdo inmediato de una palabra, capacidad para emparejar dígitos rápidamente, recuerdo de detalles de una fotografía tridimensional de una casa, y tiempo hasta la respuesta, pulsando sí o no, para responder a una pantalla que muestra "sí" o "no."

**Paneles de fragancia con sujetos humanos**

40 Los odorantes, sustancias químicas volátiles, y fragancias, se pueden administrar mediante varios dispositivos, por ejemplo, Aroma-Stream (Tisserand, Hove, Sussex, Inglaterra), H2EO Aircare Ultrasonic Diffuser (Aromatics International, Lolo, MT), ZAQ NoorAir Aromatherapy Essential Oil Diffuser (Enovize, Inc., Skokie, IL).

45 La detección de la presencia de sustancias químicas odoríferas, así como la cuantificación de una o más sustancias químicas odoríferas, se puede evaluar mediante la nariz humana. La cuantificación puede ser en términos de, por ejemplo, microgramos/litro de aire, nanogramos/l de aire, picogramos/l de aire, femtogramos/l de aire, atogramos/l de aire, y así sucesivamente. Asimismo, la cuantificación puede ser en términos de micromoles/litro de aire, nanomoles/l de aire, picomoles/l de aire, femtomoles/l de aire, atomoles/l de aire, y así sucesivamente. El experto en la materia puede cuantificar las concentraciones de diferentes compuestos volátiles mediante el olor. Por ejemplo, el 2,4,6-tricloroanisol (TCA) se puede detectar mediante el olfato, cuando existe a una concentración de unos pocos nanogramos/l de aire (H. Rudy. Gerstel Solutions Worldwide, n.º 11, páginas 9-11). Para dar otro ejemplo, el límite de detección inferior del formaldehído en el aire se ha determinado como 0,03-1,0 miligramos de formaldehído por metro cúbico de aire (Salthammer et al (2010) Chem. Rev. 110:2536-2572).

55 Los paneles sensoriales con sujetos humanos se utilizan para identificar olores, incluyendo olores de productos de degradación de polipropileno y polietileno. Estos productos de degradación pueden incluir aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, alcoholes, y lactonas. Los estudios han demostrado la correlación entre las percepciones del olor de los seres humanos con la cuantificación mediante espectrometría de masas y cromatografía de gases (Hopfer et al (2012) Anal. Bioanal. Chem. 402:903-913). Los paneles sensoriales humanos se han utilizado para detectar y cuantificar una variedad de sustancias químicas orgánicas (véase, por ejemplo, Johnson et al (2012) PLoS ONE. 7:e32693 (7 páginas); Zhou et al (1999) J. Agric. Food Chem. 47:3941-3953; Brattoli et al (2011) Sensors (Basel). 11:5290-5322).

**Dispositivos sintéticos nasales**

Están disponibles dispositivos sintéticos nasales, incluyendo dispositivos de nariz electrónica. Véase, por ejemplo, Cyranose® 320, Sensigent, Baldwin Park, CA; Arshak et al (2004) Sensor Review. 24:181-198; Monge et al (2004) Comb. Chem. High Throughput Screen. 7:337-344; Ye et al (2011) J. Pharm. Biomed. 55:1239-1244; Hodgins et al (1995) J. Automat. Chem. 17:179-185.

**Clasificación de una sustancia química o aceite por sus notas de fragancia**

La presente divulgación abarca formulaciones de terpenos que se pueden caracterizar por uno o más de los siguientes términos sensoriales, es decir, aromas cítricos, peladura de cítricos, limón, cáscara de limón, lima, pomelo, peladura de pomelo, afrutado, cremoso, a nuez, melón, bayas, a membrillo, fresa, arándano rojo, piña, floral, terroso, madera, pino, madera/pino, herbal, a té, a musgo y a queso, frambuesa, naranja, acacia, cassia, chipre, ciclamen, helecho, gardenia, espino blanco, heliotropo, madreSelva, jacinto, jazmín, lila, lirio, magnolia, mimosa, narciso, heno recién cortado, azahar, orquídea, gualda, guisante de olor, trébol, tuberosa, vainilla, violeta, erisimo, musgo, dulce, balsámico, especiado, a madera, floral pesado, a queso, mandarina, ugli; anís, canela, clavo, albahaca, menta, lavanda, lavandina, tomillo, romero, geranio, rosas, citronela, ciprés, eucalipto, bálsamo de Perú, alcanfor, madera de sándalo, ylang, madera de cedro, aceite de amiris, aceite de madera de cedro, absoluto de cacao, bálsamo de copaiba, aceite de menta del país, resina de mirra, aceite de pachulí, vainillina, aceite de vetiver. Véase, el documento US2010/0111880 de Chen, el documento US 7.534.460 de Dewis, el documento US 2009/973 de Fraser, que se han incorporado, cada uno de ellos, por referencia en su totalidad al presente documento. La divulgación también abarca composiciones con una fragancia que tiene, por ejemplo, connotaciones embrujadoras, cálidas, pulverulentas, ligeramente aromáticas y aterciopeladas (véase, el documento RE38.659 de Williams, que se ha incorporado por referencia). También se abarcan composiciones con una fragancia que tiene, por ejemplo, una nota verde, nota floral, nota frutal, nota de chipre, nota oriental, nota de cuero, nota de tabaco.

La presente divulgación proporciona una formulación que contiene una nota superior de terpeno, nota intermedia de terpeno, y nota inferior de terpeno. El documento US 6.769.428 de Cronk identifica terpenos que son nota superior (por ejemplo, citronelal, citronelol, acetato de citronelilo, dihidrolinalool, dihidromircenol, eucaliptol, geraniol, geraniol, acetato de geraniol, geranil nitrilo, hidroxicitronelal, d-limoneno, linalool, óxido de linalool, acetato de linalilo, propionato de linalilo, antranilato de metilo, alfa-metil ionona, metil nonil acetaldehído, mentona, iso-mentona, mirceno, acetato de mircenilo, mirocenol, nerol, acetato de nerilo, alfa-pineno, beta-pineno, gamma-terpineno, alfa-terpineol, beta-terpineol, acetato de terpinilo), nota intermedia (por ejemplo, cumarina, etilvainillina, eugenol, iso-eugenol), y nota inferior (por ejemplo, aldehído hexilcinámico).

La presente divulgación proporciona composiciones de terpeno que incluyen terpenos individuales de alta volatilidad y baja sustantividad. Las sustancias químicas de alta volatilidad y baja sustantividad se utilizan para dar una ráfaga inicial de caracteres, tales como ligero, fresco, afrutado, cítricos, verde o floral, que se detectan rápidamente después de la aplicación. El experto en el campo de las fragancias denomina a estos materiales "notas superiores". Las sustancias químicas menos volátiles y más sustantivas, al menos en perfumes, se utilizan para proporcionar caracteres tales como musgo, dulce, balsámico, especiado, madera o floral pesado al aceite fragante que, aunque se pueden detectar pronto después de su aplicación, también duran más. El experto en la materia denomina a estos materiales "notas intermedias" o "notas base". El experto en la materia puede mezclar materias primas de perfume de tal manera que los aceites fragantes resultantes tengan el perfil del carácter fragante deseado global (véase el documento US 7.208.464 de Heltovics, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad). Las fragancias de "nota superior" son fragancias que tienen una elevada presión de vapor y, cuando se aplican a una bolsita de papel, la vaporización tarda unas 2 horas, y no queda aroma. Las fragancias de "nota intermedia" son fragancias que tienen una presión de vapor media y, cuando se aplican a una bolsita de papel, el aroma permanece de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas. Las fragancias de "nota base" son fragancias que tienen una presión de vapor baja y elevada retentividad y, cuando se aplican a una bolsita de papel, el aroma permanece durante más de aproximadamente 6 horas. Los términos "nota superior", "nota intermedia", y "nota base" son conocidas del experto en la materia de las composiciones que contienen fragancias. Véase, el documento US 6.013.618 de Morelli, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

La presente divulgación proporciona una formulación que comprende al menos un terpeno que proporciona un aroma de nota superior, al menos un terpeno que proporciona un aroma de nota intermedia, y al menos un terpeno que proporciona un aroma de nota inferior. También se proporciona una formulación que contiene uno o más terpenos que proporcionan solamente un aroma de nota superior. También se proporciona una formulación que contiene uno o más terpenos que proporcionan solamente un aroma de nota intermedia. También se proporciona una formulación que contiene uno o más terpenos que proporcionan solamente un aroma de nota inferior. También se proporciona una formulación que contiene solamente terpenos que proporcionan un aroma de nota superior y un aroma de nota inferior. También se proporciona una formulación que contiene solamente terpenos que proporcionan un aroma de nota superior y un aroma de nota intermedia. También se proporciona una formulación que



contiene solamente terpenos que proporcionan un aroma de nota intermedia y un aroma de nota inferior.

### **Modificadores**

5 La presente divulgación proporciona una composición que comprende una formulación de terpeno y uno o más modificadores. Tal como se usa en el presente documento, el término "modificador" se refiere a otras clases de sustancias químicas que no son terpenos. Las sustancias químicas como tioles, ésteres, cetonas, y aldehídos son modificadores potenciales. Estos compuestos tienen fragancias distintivas. La presente invención contempla el uso de dichas sustancias químicas adicionales junto con los terpenos.

10 Los tioles con compuestos organosulfurados que incluyen un grupo sulfhidrilo unido a carbono. Tienen olores ásperos que frecuentemente se parecen al ajo.

Los ésteres son compuestos orgánicos que se encuentran de manera natural en grasas y aceites. Frecuentemente tienen un olor frutal agradable. Son responsables de los aromas de muchas frutas, incluyendo manzanas, plátanos, y fresas.

15 Algunos compuestos modificadores que se contemplan en la invención son el 3-metil-2-buteno-1-tiol (compuesto de azufre) y el éster hexílico del ácido hexanoico (olor áspero). Otro compuesto modificador para su uso en la presente invención es la 2-heptanona, que es un compuesto natural de la cerveza, pan, y algunos quesos, y que tiene olor a plátano.

Octanal y cis-4-decenal son aldehídos que tienen un olor cítrico a fruta. Cualquiera, o ambos compuestos, se puede utilizar como modificadores en las composiciones de la invención divulgada.

20 Los cannabinoides son otra clase de modificadores contemplados en la invención. Los cannabinoides son una clase de diferentes compuestos químicos que actúan sobre los receptores cannabinoides del cerebro. Muchos se producen en el organismo humano de forma natural. Otros, conocidos como fitocannabinoides, se encuentran en las plantas y en la superficie de estas. Algunos fitocannabinoides habitualmente conocidos incluyen tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Los cannabinoides también se pueden crear sintéticamente.

25 La adición de cannabinoides con una pureza de 60-99 % a una composición de terpenos y propilenglicol emulsiona los terpenos en la mezcla. Los cannabinoides añadidos a un 10-70 % actúan como emulsionante.

30 Sin que implique limitación alguna, se pueden seleccionar otros modificadores entre 4-hidroxi-2,5-dimetil-3(2H)-furanona (fresa), butirato de etilo (manzana, afrutado), acetato de isoamil (plátano), hexanoato de propilo (piña, afrutado), hexanoato de alilo (piña, afrutado), valenceno (naranja, fruta fresca), antranilato de metilo (también conocido como 2-aminobenzoato de metilo) (uva), butirato de metilo (afrutado, manzana, piña), acetato de bencilo (afrutado, fresa), p-menta-8-tiol-3-ona (pomelo), acetato de (1S,4S)-trans-p-mentan-8-tiol-3-ona (grosella negra, exótico), acetato de (1R,4S)-cis-p-mentan-8-tiol-3-ona (afrutado, dulce).

### **Aislamiento y análisis de terpenos**

40 Los terpenos se pueden purificar, analizar, e identificar, mediante varias técnicas, incluyendo cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía de gases, y otras técnicas de cromatografía (véase, por ejemplo, Musenga et al (2006) J. Sep. Sci. 29:1251-1 258; Yang et al (2009) J. Nat. Prod. 72:484-487; Jella et al (1998) J. Agric. Food Chem. 46:242-247; Andrea et al (2003) J. Agric. Food Chem. 51:4978-4983; Villa et al (2007) J. Pharm. Biomed. Anal. 44:755-762).

45 Los terpenos y otras sustancias químicas se pueden analizar mediante espectrometría de masas (Hendriks y Bruins (1983) Biol. Mass Spectrom. 10:377-381; cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) (Gadulo et al (2010) J. Food Sci. 75:C199-207), resonancia magnética nuclear (RMN) (Mucci et al (2013) Food Chem. 141:3167-3176; Zhang et al (2013) Food Chem. 138:208-213), espectroscopia de masas, y espectrometría de masas con desorción/ionización con láser asistida por matriz con detección mediante tiempo de vuelo (MALDI-TOF) (Scalarone et al (2005) J. Mass Spectrom. 40:1527-1535).

### **Creación de una base de datos de terpenos**

50 La presente invención implica el aislamiento y análisis de composiciones de terpenos naturales, y también la preparación de composiciones de terpeno que imiten dichas composiciones de origen natural.

55 Los métodos de las invenciones implican la generación de una biblioteca de composiciones de terpeno preparadas, comprendiendo el proceso: obtener una muestra; analizar el perfil químico de la muestra para identificar los terpenos de la muestra; cuantificar los terpenos identificados; y generar una biblioteca o base de datos de composiciones de terpeno basándose en dichas cantidades. El método puede comprender además preparar una mezcla de terpenos que imite una o más de las composiciones representadas en la biblioteca.

60 La muestra puede proceder de cualquier planta u otro producto natural, incluyendo Cannabis sativa, Humulus lupulus, u otras cepas vegetales. La etapa de análisis puede comprender separar sustancias de una mezcla, análisis genético, análisis quimiotaxonómico, extracción de compuestos, cromatografía de gases con detección mediante ionización de llama, identificación de fórmula química, cromatografía, o cualquier otra técnica analítica química descrita en el presente documento o conocida de

otra forma en la técnica. Los terpenos se pueden identificar basándose en sus perfiles cromatográficos u otras propiedades químicas de los compuestos analizados. Los terpenos identificados pueden ser cualquiera de los relacionados en la presente solicitud, o cualquier otro terpeno. Los terpenos se pueden cuantificar en función de su fracción másica, porcentaje en peso, fracción de moles, porcentaje en volumen, o similares. Las composiciones y sus cantidades se pueden reunir en forma de una biblioteca o base de datos, o cualquier otro formato para gestión de datos conocido en la técnica. En las realizaciones que implican la creación de una mezcla preparada que imita una composición natural, la mezcla sintética puede comprender todos los terpenos naturales, todos los terpenos sintéticos, o una de sus combinaciones.

También se proporciona una base de datos o biblioteca de composiciones de terpeno producidos mediante el proceso anterior.

También se proporciona un sistema 100 para tratar a un paciente, mostrado en la Fig. 1. El sistema 100 comprende una primera etapa 110 de obtener una base de datos de composiciones de terpeno, comprendiendo las composiciones de terpeno identidades y cantidades de compuestos de terpeno; una segunda etapa 120 de administrar a un paciente una primera mezcla de terpenos, que imita una primera composición de terpeno de la base de datos, y observar la respuesta del paciente; una tercera etapa 130 de administrar al paciente una segunda mezcla de terpenos, que imita una segunda composición de terpeno de la base de datos, y observar la respuesta del paciente; una cuarta etapa 140 de comparar las respuestas del paciente a las dos administraciones de mezcla de terpeno; y una quinta etapa 150 de determinar un régimen de tratamiento basado en la comparación.

También se proporciona el sistema anterior, en el que las respuestas del paciente se transmiten a un centro de diagnóstico médico a través de una red electrónica y el régimen de tratamiento se transmite al paciente desde el centro de diagnóstico médico mediante la red electrónica. El sistema implica el envío y la recepción electrónica de una combinación de terpeno e información sobre la dosificación, y diseñar un régimen de tratamiento que comprenda las instrucciones de dosificación y formulación. La invención se puede usar junto con un sistema de diagnóstico remoto, tal como se describe en la patente de Estados Unidos 6.598.084, incorporada por referencia en su totalidad en el presente documento.

La divulgación proporciona además un subproducto del proceso 200, el proceso mostrado en la Fig. 2. El producto es, concretamente, una mezcla preparada de terpenos mediante un proceso que comprende: una primera etapa 210 de medir un nivel inicial de endocannabinoide en un paciente; una segunda etapa 220 de obtener una composición de terpeno a partir de una base de datos de composiciones de terpeno, tal como la que se ha descrito anteriormente; una tercera etapa 230 de administrar a un paciente una mezcla de terpenos basada en la composición de terpeno; una cuarta etapa 240 de medir otro nivel de endocannabinoide del paciente tras haber administrado la mezcla; una quinta etapa 250 de comparar las mediciones para determinar el nivel de activación del cannabinoide asociado con la mezcla de terpenos; y una sexta etapa 260 de seleccionar la mezcla de terpenos que proporciona un nivel de activación del cannabinoide deseado. La mezcla de terpenos seleccionada se puede refinar y ajustar adicionalmente para un paciente individual mediante el ajuste del nivel de activación de cannabinoides totales mediante la administración de dosis suplementarias de tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), u otros fitocannabinoides. Las dosis pueden ser ingeribles, inhalables, o similares. Los fitocannabinoides pueden comprender cualquier cantidad comprendida entre 0 y 99 % de la formulación total.

El proceso anteriormente descrito es una forma de encontrar la dosis óptima de THC o CBD para un individuo, y permite a un cuidador administrar un tratamiento medicinal o paliativo personalizado. La dosificación ajustada y la información sobre la formulación obtenidas del proceso anteriormente descrito proporciona un tratamiento médico individualizado más eficaz de lo que puede proporcionar una planta criada a tal fin. La mezcla de terpenos se puede administrar a un paciente mediante cualquiera de los vehículos de administración descritos en el presente documento, incluyendo la vía oral, inhalada (velas o aromaterapia), o tópica mediante una crema o pomada. Los endocannabinoides cuyos niveles se pueden medir junto con el proceso anteriormente descrito incluyen anandamida, 2-acilglicerol, y cualquier otro conocido en la técnica. La presente divulgación proporciona además un sistema para medir el efecto de los terpenos sobre la captación de THC en la sangre, comprendiendo el sistema: obtener una base de datos de composiciones de terpeno, comprendiendo las composiciones de terpeno identidades y cantidades de compuestos de terpeno; administrar a un paciente una dosis de THC combinada con una mezcla de terpenos, que imita una composición de terpeno de la base de datos, y medir los niveles de THC en la sangre del paciente; administrar al paciente la dosis de THC en ausencia de la mezcla de terpenos, y medir los niveles de THC en la sangre del paciente; comparar los niveles de THC medidos; y determinar, en función de la comparación, el efecto de los terpenos sobre la captación de THC.

Se propone que la presencia de terpenos da como resultado niveles mejorados de captación de THC en sangre. Los terpenos generalmente deben aumentar la captación, especialmente cuando se administran mediante inhalación, ya que se sabe que algunos terpenos son broncodilatadores, lo que potencia adicionalmente el efecto.

#### **Fluidos**

En las realizaciones "que comprenden", la presente divulgación proporciona una formulación que

comprende un fluido que es un líquido transparente, un líquido translúcido, un líquido opaco, una suspensión, una emulsión, una suspensión, un gel, y similares. En las realizaciones "que consisten", la presente divulgación proporciona una formulación que consiste de un fluido que es un líquido transparente, un líquido translúcido, un líquido opaco, una suspensión, una emulsión, una suspensión, un gel, y similares. La designación de líquido, suspensión, emulsión, gel, y así sucesivamente, se refiere a su

5

caracterización tal como se determina a temperatura ambiente (aproximadamente 23 grados centígrados). Se incluyen disolventes, tales como triacetina, dipropilenglicol, ftalato de dietilo, isoparafinas, parafinas, aceites de silicona, éteres alifáticos perfluorados, éteres de glicol, ésteres de éter de glicol, ésteres, o cetonas, propilenglicol, etanol, triacetina, dimeticona o ciclometicona, y así sucesivamente.

10

Los disolventes tales como el propilenglicol se utilizan habitualmente en formulaciones de cigarrillos electrónicos (e-cigarrillos). Tal como se ha descrito anteriormente, la adición de un 10-70 % de cannabinoides a una mezcla de terpenos y propilenglicol da lugar a una mezcla emulsionada ideal para su uso en e-cigarrillos.

15

### **Realizaciones de exclusión**

En realizaciones, la presente divulgación puede excluir una composición que tiene cualquier aceite esencial. Asimismo, la divulgación puede excluir una composición que contenga uno o más aceites específicos, tales como aceite de ócimo, aceite de jazmín, aceite de cimnopogon (citronela), aceite de sándalo, aceite de eucalipto, aceite de bergamota, aceite de limón, aceite de lavandina, aceite de hierbabuena, aceite de gaulteria, aceite de cardamomo, aceite de nerolí, aceite de romero, aceite de naranja, aceite de naranja amarga, aceite de hoja de canela, aceite de vetiver, aceite de pachulí, aceite de pomelo, aceite de mandarina, aceite de mandarina, aceite de pimienta, aceite de valeriana, aceite de almendra, aceite de citronela, aceite de anís, aceite de geranio, aceite de menta, aceite de verbena, aceite de clavo, aceite de cajeput, aceite de hinojo, aceite de clavo, aceite de mirto, aceite de tomillo, aceite de ciprés, aceite de pino, aceite de artemisia, y así sucesivamente. Lo que se puede excluir es una composición que contenga cualquier tipo de aceite de fruta cítrica, por ejemplo, de naranja, limón, pomelo, y así sucesivamente. Siempre que sea aplicable, la presente divulgación abarca un aceite que sea un "aceite esencial". Asimismo, la presente divulgación puede abarcar cualquier formulación que incluya uno o más de los aceites anteriores.

20

25

30

En una realización de exclusión, la invención proporciona cualquiera de las composiciones anteriores, en la que la composición no incluye 3,3'-dihidroxi-5,4'-dimetoxibencilo. En otra realización de exclusión, la invención proporciona cualquiera de las composiciones anteriores, en la que la composición no incluye celulosa. En otra realización de exclusión, la invención proporciona cualquiera de las composiciones anteriores, en la que la composición no incluye clorofila.

35

Sin que implique limitación alguna, lo que también puede excluirse de la presente divulgación es cualquier composición que incluya uno o más excipientes, agentes transmisores de viscosidad, disolventes, aglutinantes, lubricantes, conservantes, antioxidantes, y similares. Por ejemplo, lo que puede excluirse de la presente divulgación es, aceite de parafina, palmitato de isopropilo, alcohol cetílico, cera de abeja, polietilenglicol, glicerol, feoxietanol, sílice, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, celulosa, carboximetilcelulosa, agar de acacia, gomas, hidrogeles, ácido algínico, un monosacárido, un disacárido, y así sucesivamente. En realizaciones, la presente divulgación puede incluir uno o más excipientes, agentes transmisores de viscosidad, disolventes, aglutinantes, lubricantes, conservantes, y similares, tal como uno o más de los descritos en el presente documento.

40

45

En otras realizaciones de exclusión, lo que se puede excluir es una composición, donde un componente fluido de la composición, no contiene una o más de las siguientes moléculas (véase, por ejemplo, Flores-Sanchez y Verpoorte (2008) Secondary metabolism in cannabis in Phytochem. Rev. DOI 10.1007/s11101-008-9094-4): cannabigerol; cannabichromeno; cannabitriol; cannabidiol; cannabicyclolol; cannabielsoin, cannabinodiol; cannabinol; delta8-tetrahydrocannabinol; delta<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol; cannabichromanona; cannabicumaronona; cannabicitrano; 10-oxo-delta6a10a-tetrahydrocannabinol; cannabiglendol; delta7-isotetrahydrocannabinol; CBLVA; CBV; CBEVA-B; CBCVA; delta<sup>9</sup>-THCVA; CBDVA; CBGVA; ácido divarinólico; quercetina; canferol; dihidrocanferol; dihidroquercetina; cannflavina B; isovitexina; apigenina; naringenina; eriodictiol; luteolina; orientina; citisoida; vitexina; canipreno; 3,4'-dihidroxi-5-metoxi bibencilo; dihidroresveratrol; 3,4'-dihidroxi-5,3'-dimetoxi-5'-isoprenilo; cannabistilbeno 1; cannabistilbeno 11a; cannabistilbeno 11b; cannitreno 1; cannitreno 2; cannabispirona; iso-cannabispirona; cannabispirona-A; cannabispirona-B; cannabispiradienona; alfa-cannabispironol; beta-cannabispironol; acetil-cannabispironol; 7-hidroxi-5-metoxiindan-1-espiro-ciclohexano; 5-hidroxi-7-metoxiindan-1-espiro-ciclohexano; 5,7-dihidroxiindan-1-ciclohexano; cannabispiradienona; 3,4'-dihidroxi-5-metoxibibencilo; canipreno; cannabispirona; cannitreno 1; cannitreno 2; alfa-cannabispironol; acetil-cannabispironol; vomifoliol dihidrovomifoliol; beta-ionona; dihidroactinidiólido; palustrina; palustrina más cannabissativina; anhidrocannabissativina; dihidroperifilina; cannabissina-A cannabissina-B; cannabissina-C; cannabissina-D; grossamida; cannabissina-E; cannabissina-F cannabissina-G; y así sucesivamente.

50

55

60

La presente divulgación proporciona una formulación de terpeno que comprende solamente un monoterpeno. La presente divulgación proporciona una formulación de terpeno que comprende solamente dos monoterpenos. La presente divulgación proporciona una formulación de terpeno que comprende

solamente tres monoterpenos. La presente divulgación proporciona una formulación de terpeno que comprende solamente cuatro monoterpenos.

La presente divulgación proporciona una formulación de terpeno que comprende solamente un sesquiterpeno. La presente divulgación proporciona una formulación de terpeno que comprende solamente dos sesquiterpenos. La presente divulgación proporciona una formulación de terpeno que comprende solamente tres sesquiterpenos. La presente divulgación proporciona una formulación de terpeno que comprende solamente cuatro sesquiterpenos.

En realizaciones de exclusión, la presente divulgación puede excluir cualquier composición, y puede excluir cualquier formulación que incluya un aceite esencial. Asimismo, la presente divulgación puede excluir cualquier composición, y puede excluir cualquier formulación que incluya uno o más salicilaldehídos, glicerol, polietilenglicol, detergente iónico, detergente no iónicos, tensioactivo, compuesto de fenilglicidato, calona, vainillina, jamunato, manzanato, verdox, vertoliff, furaneol, cinnamato de metilo, valerato de butilo, acetato de amilo, furfural, etilvainillina, un compuesto de lactona, cualquier tipo de aldehído, metil ionona, citrato, fumarato, amil cinnamal, alcohol bencílico, iones libres o sales de carbonato, iones libres o sales de sulfato, iones libres o sales de fosfato, cumeno, cualquier compuesto de salicilato, alcohol anisílico, carbonato de metil heptina, cualquier compuesto con un grupo cetona, cualquier compuesto con un grupo benzoato, cualquier azúcar, dextrosa, dextrato, sílice, maltodextrina, sorbitol, y un aceite que sea diferente a un aceite esencial, y similares. Otros compuestos, que se pueden excluir de las composiciones y formulaciones de la presente divulgación, o como alternativa, que se pueden incluir, se han descrito aquí (véase, por ejemplo, documento US 2008/455 de Widder, documento US 5.948.812 de Kraft, documento US 2003/997 de Welch, documento US 2009/303 de Perring, cada uno de los cuales se ha incorporado por referencia al presente documento en su totalidad).

La presente divulgación proporciona formulaciones que incluyen uno o más de dichos terpenos. En realizaciones de exclusión, la presente divulgación también puede excluir uno o más de cualquier terpeno que se describa en el presente documento.

#### **Ejemplo 1**

En un primer ejemplo, se proporcionó una composición que comprendía partes iguales de mirceno, limoneno, linalool, alfa-pineno, y beta-cariofileno. Esta composición particular de terpenos se diseñó para tener un aroma cítrico. Tres sujetos humanos sometieron a ensayo las propiedades organolépticas de la composición, y notificaron las calidades de olor de la composición. El primer sujeto humano notificó un aroma a "cítrico dulce", con "sobretonos de madera terrosa". El segundo sujeto humano describió la composición como un aroma "floral ligero" con un toque de "cítrico afrutado". El tercer sujeto humano notificó un "agradable aroma a flores" con notas de "cítrico limón".

#### **Ejemplo 2**

Para crear una base de datos de composiciones de terpeno como la base de datos o biblioteca descrita en el presente documento, se analizaron muestras de plantas naturales para determinar sus propiedades químicas. La Fig. 3 muestra un método 300 para generar una base de datos de este tipo. El método 300 implica obtener una muestra en la etapa 310. La muestra puede ser un producto vegetal de origen natural, tal como un miembro del género Cannabis, o cualquier otro producto vegetal. La etapa 320 del método implica analizar un perfil químico de la muestra para identificar los terpenos de la misma. El análisis puede ser cualquiera de los análisis químicos descritos en el presente documento, incluyendo cromatografía. La etapa de análisis puede comprender además otros procesos para extraer compuestos, o preparar de otra forma la muestra para su análisis. El método comprende además cuantificar los terpenos en la etapa 330. Los terpenos se pueden cuantificar por la fracción másica, porcentaje en peso, fracción de moles, porcentaje en volumen, o similares. Las cantidades se pueden utilizar para determinar una relación de terpenos en la composición. En la etapa 340, dichas cantidades, relaciones, u otras propiedades químicas se introducen en una base de datos de composiciones de terpeno. La base de datos puede comprender perfiles cromatográficos u otras propiedades químicas descubiertas en las composiciones de terpeno.

Un ejemplo de uno de esos análisis se muestra en la Fig. 4. Una muestra de una planta de origen natural se aisló y analizó mediante cromatografía. Los cinco terpenos más abundantes en la composición mostraron ser beta-cariofileno, limoneno, linalool, mirceno, y alfa-pineno. Se determinó que estos terpenos estaban presentes en cantidades de 1,85 mg/g, 3,56 mg/g, 2,50 mg/g, 3,31 mg/g, y 8,40 mg/g, respectivamente. Otros terpenos se encontraron en cantidades traza, incluyendo canfeno, alfa-humuleno, alfa-felandreno, y beta-pineno. Estas cantidades y propiedades químicas se introdujeron en una base de datos, como la descrita en el presente documento.

#### **Combinaciones de terpenos**

Las composiciones de la presente divulgación abarcan, pero sin limitación, combinaciones de los siguientes terpenos: alfa-bisabolol borneol; Canfeno alcanfor; Delta-3-careno; Beta-cariofileno; óxido de cariofileno; alfa-cedreno; Beta-eudesmol; (+)Fencol; Geraniol; Guaiol; alfa-humuleno; Isoborneol; Limoneno; Linalool; Mentol; Mirceno; Nerol; Cis-ocimeno; Trans-ocimeno; alfa-felandreno; alfa-pineno;

Beta-pineno; Sabineno; alfa-terpineno; Sabineno; alfa-terpineno; alfa-terpineol; Terpinoleno; alfa-guaieno; Elemeno; Farneseno; Germacreno B; Guaia-1(10),11-dieno; Trans-2-pinanol; Selina-3,7(11)-dieno; Eudesm-7(11)-en-4-ol; y Valenceno.

5 La presente divulgación proporciona formulaciones de terpeno que comprenden combinaciones de dos, tres, cuatro, o más de los terpenos anteriormente mencionados. Asimismo, la presente divulgación proporciona formulaciones de terpenos que incluyen dichas combinaciones de terpenos y que no tienen ningún terpeno adicional. También se incluye cualquiera de las composiciones anteriores, que comprenden además terpenos adicionales. También se proporciona cualquiera de las combinaciones anteriormente mencionadas en las que cada terpeno presente en la combinación comprende al menos un 10 0,01 % en peso, y como máximo un 99,99 % en peso de la mezcla.

Aunque el método y el aparato se han descrito en términos de lo que se considera, en la actualidad, las realizaciones más prácticas y preferidas, se debe entender que la divulgación no está necesariamente limitada a las realizaciones divulgadas. Se entiende que cubre varias modificaciones y disposiciones similares incluidas en el espíritu y el alcance de las reivindicaciones, cuyo alcance debería ser de acuerdo con la interpretación más amplia posible de manera que abarque todas dichas 15 modificaciones y estructuras similares. La presente divulgación incluye todas y cada una de las realizaciones de las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para generar electrónicamente opciones de tratamiento inhalables o ingeribles para un paciente, comprendiendo:
- 5 obtener una base de datos de composiciones de terpeno, comprendiendo las composiciones de terpeno identidades y cantidades de compuestos de terpeno;  
 observar la respuesta del paciente a una primera mezcla de terpenos, que imita una primera composición de terpeno de la base de datos,  
 10 observar la respuesta del paciente a una segunda mezcla de terpenos, que imita una segunda composición de terpeno de la base de datos, y  
 comparar las respuestas del paciente a las dos mezclas de terpeno; y  
 determinar un régimen de tratamiento basándose en la comparación.
2. El método de la reivindicación 1, en el que las respuestas del paciente se transmiten a un centro de diagnóstico médico a través de una red electrónica y el régimen de tratamiento se transmite al paciente desde el centro de diagnóstico médico mediante la red electrónica.
3. El método de la reivindicación 1, en el que cada composición de terpeno comprende uno o más compuestos de terpeno seleccionados de una lista que comprende alfa-bisabolol, borneol, canfeno, alcanfor, delta-3-careno, beta-cariofileno, óxido de cariofileno, alfa-cedreeno, beta-eudesmol, fencol, geraniol, guaíol, alfa-humuleno, isoborneol, limoneno, linalool, mentol, mirceno, nerol, cis-ocimeno, trans-ocimeno, alfa-felandreno, alfa-pineno, beta-pineno, sabineno, alfa-terpineno, alfa-terpineol, terpinoleno, alfa-guaieno, elemeno, farneseno, germacreno B, guaia-1(10),11-dieno, trans-2-pinanol, Selina-3,7(11)-dieno, eudesm-7(11)-en-4-ol y valenceno.
- 20 25
4. El método de la reivindicación 1, en el que una composición de terpeno comprende además un modificador que comprende un tiol, un éster, una cetona, un aldehído o un cannabinoide.
5. El método de la reivindicación 1, en el que el régimen de tratamiento comprende las instrucciones de formulación y dosificación del terpeno.
- 30
6. Un método para medir el efecto de los terpenos sobre la captación de THC, comprendiendo el sistema:
- 35 obtener una base de datos de composiciones de terpeno, comprendiendo las composiciones de terpeno identidades y cantidades de compuestos de terpeno;  
 medir los niveles de THC en la sangre del paciente después de administrarle una dosis de THC combinada con una mezcla de terpenos, que imita una composición de terpeno de la base de datos,  
 medir los niveles de THC en la sangre del paciente después de administrarle al paciente la dosis de THC en ausencia de la mezcla de terpenos,  
 40 comparar los niveles de THC; y  
 determinar, basándose en la comparación, el efecto de los terpenos sobre la captación de THC.
7. El método de la reivindicación 6, en el que cada composición de terpeno comprende uno o más compuestos de terpeno seleccionados de una lista que comprende alfa-bisabolol, borneol, canfeno, alcanfor, delta-3-careno, beta-cariofileno, óxido de cariofileno, alfa-cedreeno, beta-eudesmol, fencol, geraniol, guaíol, alfa-humuleno, isoborneol, limoneno, linalool, mentol, mirceno, nerol, cis-ocimeno, trans-ocimeno, alfa-felandreno, alfa-pineno, beta-pineno, sabineno, alfa-terpineno, alfa-terpineol, terpinoleno, alfa-guaieno, elemeno, farneseno, germacreno B, guaia-1(10),11-dieno, trans-2-pinanol, Selina-3,7(11)-dieno, eudesm-7(11)-en-4-ol y valenceno.
- 45 50
8. El método de la reivindicación 6, en el que una composición de terpeno comprende además un modificador que comprende un tiol, un éster, una cetona, un aldehído o un cannabinoide.
9. El método de la reivindicación 6, en el que la mezcla comprende además una sustancia transportadora.
- 55
10. El método de la reivindicación 6, en la que la sustancia transportadora es una seleccionada de una lista que comprende un perfume, incienso, un producto cosmético, un hidratante, un emoliente, un producto de aseo personal, una sustancia comestible, una sustancia ingerible, una sustancia absorbible, una sustancia inhalable, un líquido para cigarrillos electrónicos, una vela, un aerosolizador o un ambientador de aceite.
- 60

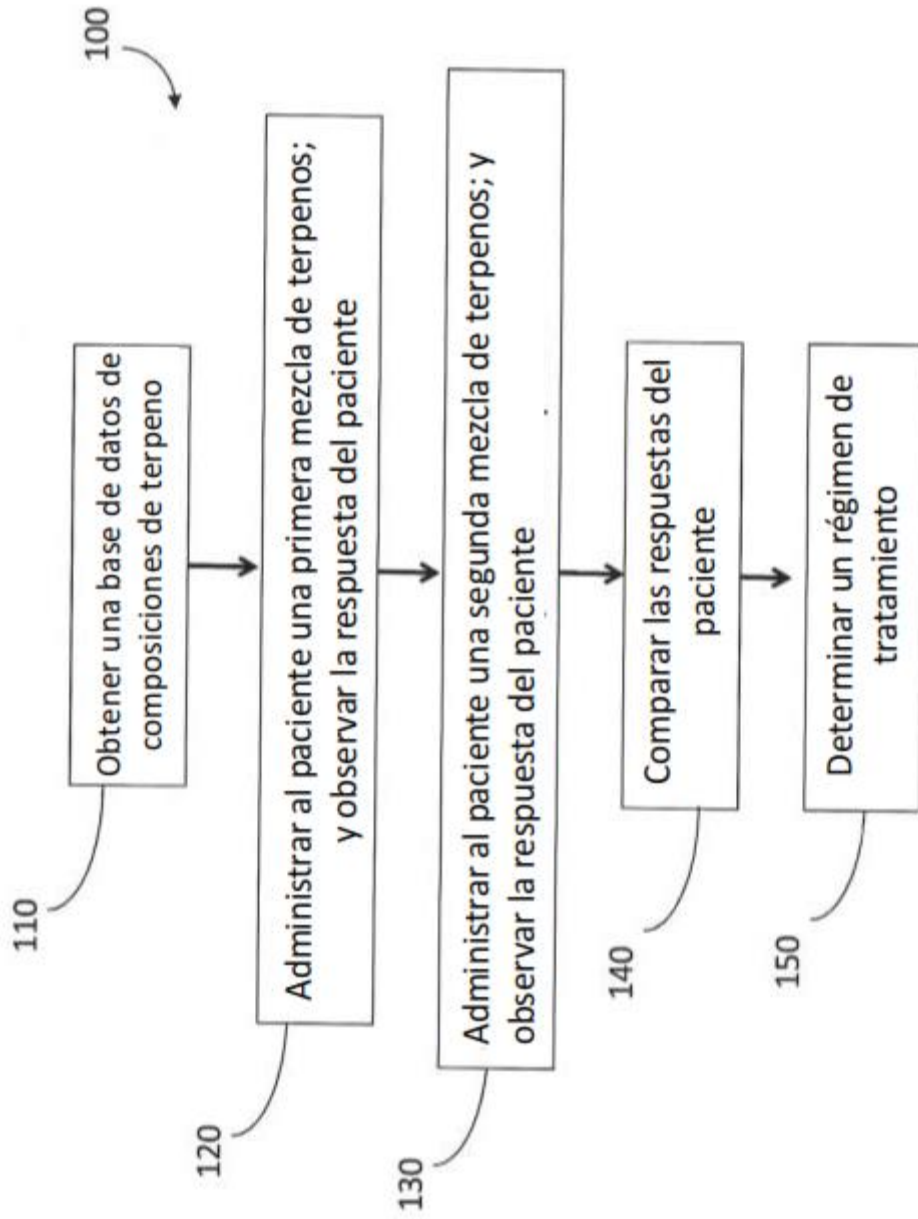


FIG. 1

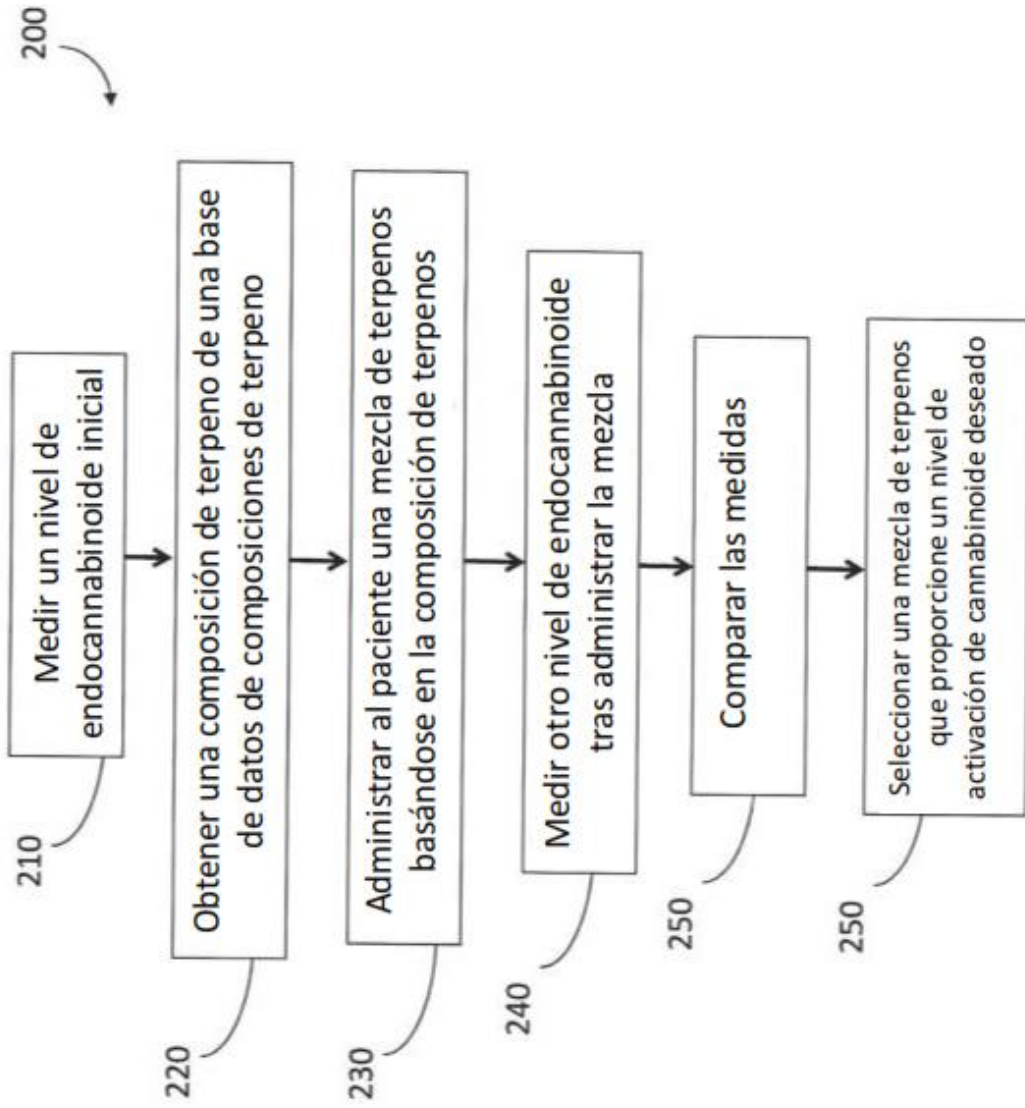


FIG. 2



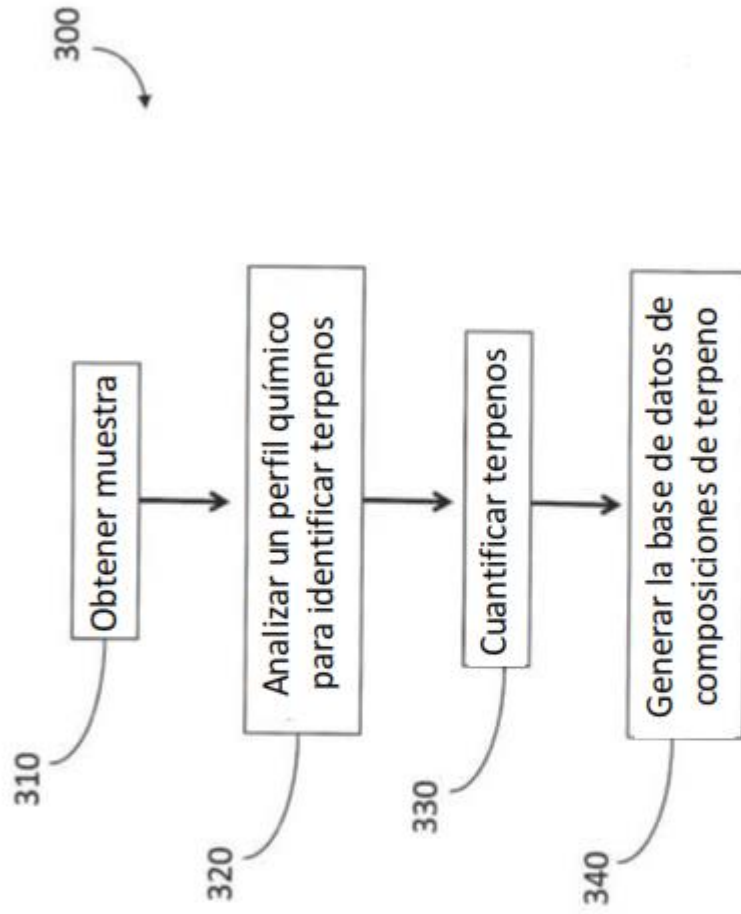


FIG. 3

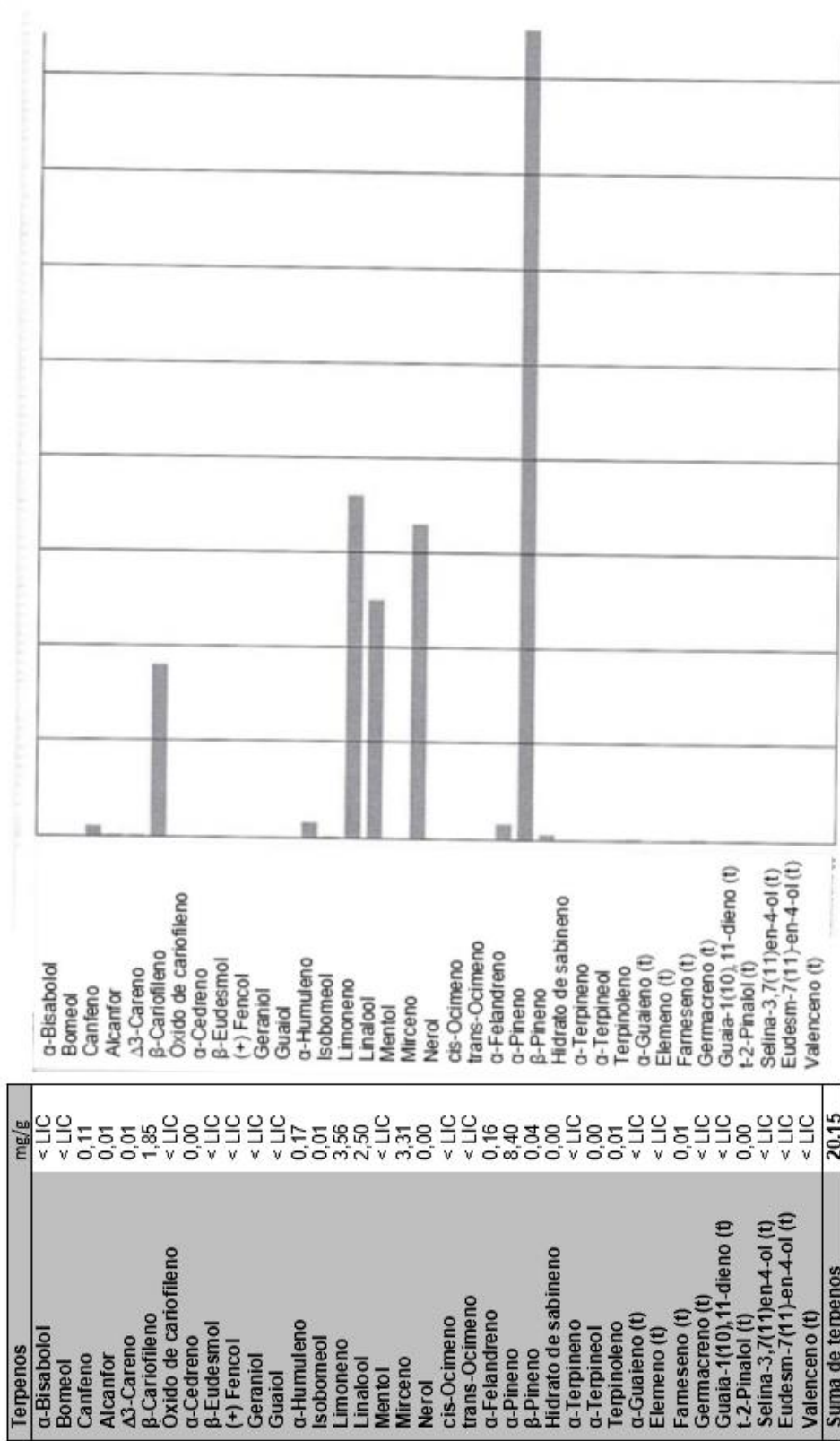


FIG. 4